

Cartas al editor

Sr. Editor

Por la presente me dirijo a Ud. en relación al artículo: "Hidróxido férrico polimaltosado contra sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica"¹ publicado en la revista que Ud. dirige a fin de hacerle llegar algunas consideraciones al respecto.

Este trabajo posee una serie de limitaciones que hacen cuestionables sus conclusiones, como dice el Dr. Pablo Durán en el editorial del mismo número "el estudio es adecuado en función de los objetivos perseguidos, pero no está exento de aspectos discutibles...".

Los aspectos discutibles se centran fundamentalmente en el diseño del estudio. La eficacia de un fármaco debe ser evaluada mediante un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA), el cual además debería ser enmascarado. Este estudio prospectivo, aleatorizado y comparativo carece de los requisitos mínimos e indispensables para medir una eficacia ya que no aporta una descripción detallada de todos los aspectos del diseño que permitan su reproducibilidad y que sugieren que no fueron previstos al comenzar la investigación, tales como:

- Definición de la población pediátrica: no se precisó a qué pacientes se les solicitó la biometría hemática, que fue un criterio de inclusión, generando de esta manera un sesgo de selección. El estudio fue diseñado para incorporar 50 pacientes, pero no se sabe a qué se atribuye este tamaño muestral, ni de qué manera ni cómo se consideraría que un efecto en un grupo es mayor que en el otro, ni cuántos pacientes ni cuánto tiempo de tratamiento serían necesarios para medir la magnitud de esa diferencia.
- Aleatorización y pareamiento de la muestra: si bien se menciona que el estudio es aleatorio se desconoce la manera en que se asignó un tratamiento u otro, ni cuál es el método que generó esa secuencia. Esta omisión desacredita cualquier conclusión que emane de esta investigación. Tampoco se explica cómo se obtuvo una muestra final con grupos tan dispares en número, en uno 36 casos y en el otro sólo 23.
- Ciego: no se menciona ningún enmascaramiento, ni de pacientes ni de médicos.
- Seguimiento: no se sabe si todos los pacientes fueron seguidos hasta el final del tratamiento.

No se muestra un flujograma. No hubo análisis por intención de tratar, sesgando así la magnitud real del efecto de la intervención.

- Tiempo de recolección de los datos: se realizó en un hospital pediátrico del conurbano bonaerense, donde el volumen de pacientes es muy grande y con una prevalencia considerable de anemia. Sin embargo sólo se recolectaron 59 casos en 18 meses. Esta observación forma parte del sesgo de selección mencionado.

Hasta aquí ningún aspecto mencionado ofrece confianza en los resultados y conclusiones publicados. Pero aun así se debe señalar lo siguiente en la expresión de resultados:

- Diferencias significativas: la diferencia del incremento de valores hematimétricos se expresa como estadístico "p", pero no debería ser así. En una comparación de medias se debe indicar la magnitud de esa diferencia con los intervalos de confianza (IC).² Si se hubieran expresado los resultados con IC, permitiéndonos a los lectores ver su solapamiento, se advertiría que el incremento de hemoglobina alcanzado a los 90 días ($p = 0,050$) no aporta evidencia de que la magnitud del efecto sea distinto en ambos grupos de tratamiento, como ocurre también para VCM. Por lo tanto esta investigación no ofrece pruebas de que un fármaco sea más efectivo que el otro. Esta tendencia sugiere que, a partir del día en que se detuvo arbitrariamente la investigación, la magnitud del efecto no variaría entre ambos grupos.

Los autores concluyen que el sulfato ferroso permite incrementos de mayor intensidad. No se entiende qué es "intensidad", porque nada al respecto fue definido en apartados previos. Si se refieren al tamaño del efecto, deberían haber publicado los intervalos de confianza. El grado de adhesión tampoco fue definido, tampoco se menciona la tasa de abandono, así que difícilmente se pueda concluir algo al respecto.

La evidencia aportada por publicaciones recientes^{3,4} contradicen los resultados de esta investigación. Esas publicaciones concluyen que en pediatría el hierro polimaltosado tiene igual eficacia que el sulfato ferroso.

Sintetizando, los aspectos deficitarios en esta investigación son: la selección sesgada de la muestra, la dudosa aleatorización y asignación de tratamientos, la disociación entre resultados y conclusiones, y la no declaración del conflicto de intereses con respecto al financiamiento de los fármacos

administrados.^{5,6} Esta última es una falta muy grave en un estudio de eficacia de fármacos.

Esperando que esta carta sea de interés y utilidad para los lectores de vuestra revista, agradeceré su publicación.

Me despido atentamente, saludándolo con mi mayor estima.

Dr. Alejandro Suwezda

Médico Pediatra

Carrer de Cristòfol Despuig 25, 2n 3a
43500 Tortosa - Tarragona - España

BIBLIOGRAFÍA

1. Donato H, Rapetti MC, Cavo M. Hidróxido férrico polimaltoso contra sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105(6):491-97.
2. Berry G, Armitage P. Statistical methods in medical research. 3rd. ed. Oxford: Blackwell Science; 1994.
3. Tobilli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex/a review of over 25 years experience. *Arzneimittelforschung (Drug Research)* 2007; 57:431-8.
4. Geisser P. Safety and efficacy of iron(III)-hydroxide polymaltose complex. *Arzneimittelforschung (Drug research)* 2007; 57:439-52.
5. Campbell EG. Doctors and drug companies-scrutinizing influential relationships. *N Engl J Med* 2007; 357:1796-7.
6. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, et al. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 2006; 295:429-33.

En respuesta

Sr. Editor:

Respondemos al Dr. Suwezda, quien realiza afirmaciones basadas en aparentes verdades absolutas, infiriendo a partir de ellas conclusiones descalificatorias para nuestro estudio.

La mayoría de los puntos metodológicos cuestionados no fueron explicitados porque *Archivos* está dirigida fundamentalmente a pediatras generales, por lo que la redacción debe tender a facilitar la lectura por aquellos que no son especialistas; los revisores críticos del trabajo tampoco consideraron necesaria su inclusión.

Coincidimos en que el diseño "ciego" de un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado agrega mayor rigor a la investigación. De ahí a plantear como verdad absoluta que todos los estudios clínicos comparativos deben ser enmascarados existe un abismo. Si así fuera, la mayoría de los trabajos similares publicados en cualquier área de

la medicina carecerían "...de los requisitos mínimos e indispensables...". Descalificar nuestros resultados basándose en el no enmascaramiento es una falacia que no resiste el menor análisis.

La sugerencia de que múltiples aspectos de diseño no fueron previstos al comenzar la investigación está, por así decirlo, fuera de lugar; nuestra trayectoria de más de 30 años en investigación clínica, con múltiples publicaciones en las más importantes revistas mundiales, no merece tal comentario. También es difícil pensar que el Comité de Ética (CEIS) hubiera aprobado el protocolo con dichas carencias...

No hubo sesgo de selección. Los niños anémicos detectados en Consultorios Externos de Clínica eran derivados a Hematología para estudio, siendo incluidos en protocolo si cumplían los criterios. El tamaño muestral (40 por grupo) fue fijado con el objetivo de tener un 95% de probabilidad de detectar como significativa una diferencia igual o mayor a 1 g/dl en la hemoglobina al día 90; estimando una pérdida de pacientes de aproximadamente 20%, se consideró necesario incluir 50 por grupo.

La aleatorización fue irrestricta, utilizando un software generador de números aleatorios para la adjudicación de tratamientos. Afirmar que la no mención del método utilizado "...desacredita cualquier conclusión..." es temerario, pues permite suponer que la misma no existió o fue realizada "a dedo" ... Si bien un aspecto discutible podría ser la disparidad entre el tamaño de ambas muestras, la marcada similitud entre todos los datos iniciales de ambos grupos minimiza enormemente la influencia de la misma.

Respecto al tiempo de recolección, Suwezda sabrá, por el conocimiento que aparentemente tiene de la realidad hospitalaria del conurbano bonaerense, que los índices de no concurrencia al servicio derivado, abandono de tratamiento, no concurrencia a controles y ocurrencia de infecciones en la población atendida son enormemente elevados, lo cual hace difícil alcanzar rápidamente la cantidad requerida de pacientes evaluables.

Suwezda plantea como verdad absoluta que las diferencias deben expresarse en términos de intervalos de confianza (IC). Aceptando en los últimos años una creciente tendencia mundial a expresar los resultados de esta manera,¹ sigue siendo privativo de cada investigador mostrarlos en la forma que considere más adecuada. Al ser significativa la diferencia entre las medias de hemoglobina al día 90, y asumiendo que los resultados obtenidos por uno u otro método no pueden ser contradictorios, no hay posibilidad de que los

IC se superpongan. Los IC fueron de 11,0/11,8 para el grupo con polimaltosa (HPM) y de 12,1/12,7 para el grupo con sulfato (SF), mientras que para la diferencia entre grupos fue de 0,56/1,44; el solapamiento del que habla Suwezda no existe. Preferimos esta forma de expresarlos para facilitarles a los lectores la comparación con los dos únicos estudios pediátricos con resultados total o parcialmente distintos a los nuestros,^{2,3} donde son mostrados en forma similar. Si siguiéramos la línea de razonamiento de Suwezda, también habría que descalificar las conclusiones de éstos...

La detención del estudio luego del segundo corte no fue una arbitrariedad sino una medida ética. Existen innumerables ejemplos de trabajos comparativos que fueron detenidos cuando la diferencia entre ramas mostraba resultados altamente significativos.

Cuestionar el término "de mayor intensidad" pasa exclusivamente por una cuestión semántica; bien podríamos haber escrito "mayores", "más elevados", etc., sin cambiar el sentido de la frase.

Suwezda afirma que resultados recientes contradicen los de nuestro estudio. Es llamativo que un profesional que ha demostrado tal extremo espíritu crítico para con nuestro trabajo, se base en artículos publicados en un suplemento especial de revista dedicado al HPM,^{4,5} con el marcado sesgo que esto implica. Estos no fueron discutidos en nuestro trabajo pues salieron publicados luego del envío a *Archivos* para evaluación. En un artículo P. Geisser, Director Científico de Vifor International (laboratorio fabricante de HPM) hace una revisión de la experiencia histórica con HPM,⁴ incluyendo los pocos estudios pediátricos comparativos entre HPM y SF,^{2,3} cuyo análisis ya realizamos en la discusión, y ninguno de los cuales parece llenar los requerimientos de diseño y estadísticos que para el colega son tan determinantes para descalificar al nuestro. Del otro artículo, un meta-análisis sobre el uso comparativo en adultos, embarazadas y niños,⁵ solo citaremos un par de frases textuales: "Los cuatro estudios pediátricos inicialmente seleccionados [para el meta-análisis] tuvieron que ser descartados

debido a la heterogeneidad de los datos basales"; "...en pediatría, aún se necesitan estudios clínicos aleatorizados bien realizados [para sacar conclusiones]". No parece ser esta evidencia mínimamente suficiente para afirmar que ambos preparados han demostrado ser igualmente eficaces...

Nuestro trabajo no fue propuesto, encargado ni financiado por ningún laboratorio; fue planeado independientemente por los abajo firmantes. La única colaboración recibida (con aprobación del CEIS) fue la provisión de las cantidades de HPM y SF necesarias para el estudio, que fueron aportadas por un laboratorio fabricante de HPM.

Una reflexión final. La reiteración de términos ofensivos y descalificadores para nuestro estudio ("carece de los requisitos mínimos e indispensables..."; "...sugieren que no fueron previstos..."; "...desacreditada cualquier conclusión..."; "...ningún aspecto mencionado ofrece confianza..."; "se detuvo arbitrariamente la investigación..."; "...es una falta muy grave...") llama la atención, pues excede largamente los límites de una discusión constructiva sobre un trabajo. Igualmente, como no es nuestra intención entrar en polémicas respecto a las motivaciones del Dr. Suwezda para escribir en esos términos, preferimos que el lector saque sus propias conclusiones.

Dr. Hugo Donato
Dra. María Cristina Rapetti

BIBLIOGRAFÍA

1. Altman DG. Practical statistic for medical research. Oxford: Chapman & Hall, 1997.
2. Comparação terapêutica entre o sulfato ferroso e o ferro trivalente em forma de complexo de hidróxido férrico polimaltosado na deficiência orgânica de ferro. *F Med (Br)* 1985; 90:225-229.
3. Barbolla JR, Cicero RE, Dibildox MM, Sotres RD, Gutiérrez GR. Complejo polimaltosado férrico vs. sulfato ferroso en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en lactantes. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67:63-67.
4. Geisser P. Safety and efficacy of iron (III)-hydroxide polymaltose complex. A review of over 25 years experience. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* 2007; 57(6a):439-452.
5. Iron (III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia. Review and meta-analysis. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* 2007; 57(6a):431-438.